

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

アドレナリン α_2 受容体作動薬
緑内障・高眼圧症治療剤

アイファガン[®]点眼液0.1%
AIPHAGAN[®] OPHTHALMIC SOLUTION 0.1%
ブリモニジン酒石酸塩点眼液

剤形	水性点眼剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品 (注意－医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	1 mL中ブリモニジン酒石酸塩 1 mg含有
一般名	和名：ブリモニジン酒石酸塩 (JAN) 洋名：Brimonidine Tartrate (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2012年1月18日 薬価基準収載年月日：2012年4月17日 発売年月日：2012年5月11日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：千寿製薬株式会社 販売：武田薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	千寿製薬株式会社 カスタマーサポート室 TEL 0120-06-9618 FAX 06-6201-0577 受付時間 9:00～17:30（土、日、祝日を除く） 医療関係者向けホームページ http://www.senju.co.jp/

※本IFは2015年1月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

※最新の添付文書情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ

<http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IFの様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2
II. 名称に関する項目	3
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4
7. CAS登録番号	4
III. 有効成分に関する項目	5
1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法	6
4. 有効成分の定量法	6
IV. 製剤に関する項目	7
1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法	8
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	8
5. 製剤の各種条件下における安定性	8
6. 溶解後の安定性	8
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8
8. 溶出性	8

9. 生物学的試験法	8
10. 製剤中の有効成分の確認試験法	9
11. 製剤中の有効成分の定量法	9
12. 力 価	9
13. 混入する可能性のある夾雑物	9
14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	9
15. 刺 激 性	9
16. そ の 他	9
V. 治療に関する項目	10
1. 効能又は効果	10
2. 用法及び用量	10
3. 臨床成績	10
VI. 薬効薬理に関する項目	22
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	22
2. 薬理作用	22
VII. 薬物動態に関する項目	24
1. 血中濃度の推移・測定法	24
2. 薬物速度論的パラメータ	25
3. 吸 収	25
4. 分 布	26
5. 代 謝	27
6. 排 泄	27
7. トランスポーターに関する情報	27
8. 透析等による除去率	27
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	28
1. 警告内容とその理由	28

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	28
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	28
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	28
5. 慎重投与内容とその理由	28
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	29
7. 相互作用	29
8. 副作用	29
9. 高齢者への投与	32
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	32
11. 小児等への投与	32
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	33
13. 過量投与	33
14. 適用上の注意	33
15. その他の注意	33
16. その他	33
IX. 非臨床試験に関する項目	34
1. 薬理試験	34
2. 毒性試験	35
X. 管理的事項に関する項目	38
1. 規制区分	38
2. 有効期間又は使用期限	38
3. 貯法・保存条件	38
4. 薬剤取扱い上の注意点	38
5. 承認条件等	38
6. 包装	38
7. 容器の材質	39
8. 同一成分・同効薬	39
9. 国際誕生年月日	39

10. 製造販売承認年月日及び承認番号	39
11. 薬価基準収載年月日	39
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	39
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	39
14. 再審査期間	39
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	40
16. 各種コード	40
17. 保険給付上の注意	40
XI. 文 献	41
1. 引用文献	41
2. その他の参考文献	41
XII. 参考資料	42
1. 主な外国での発売状況	42
2. 海外における臨床支援情報	43
XIII. 備 考	45
その他の関連資料	45

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

緑内障は、視野欠損を伴う進行性の視神経障害を特徴とする疾患であり、適切に治療されなければ失明に至る重篤な視機能障害をもたらす。日本国内では40歳以上の5.0%が罹患しており、常に失明原因の上位を占めている。

緑内障の治療は患者の視機能を維持させることが目的であるが、現時点で緑内障に対するエビデンスに基づいた唯一確実な治療法は眼圧下降療法のみであるため、眼圧を下降させる薬物療法は欠かせないものとなっている。

薬物治療を行う場合、日本緑内障学会により作成された緑内障診療ガイドラインでは、まず単剤（単薬）での治療が推奨されており、単剤（単薬）治療での効果が不十分なときには多剤での併用治療を行い、その際は「同じ薬理作用の薬剤は併用すべきでない」とされている^{注)}。このような背景から、緑内障治療の薬剤として、より強力な眼圧下降効果を有する薬剤や新規の作用機序を有する薬剤が望まれている。

ブリモニジン酒石酸塩は、米国アラガン社において開発されたアドレナリン α_2 受容体に高い選択性を示す新規の眼圧下降薬であり、房水産生を抑制するとともに、ぶどう膜強膜流出路を介した房水流出を促進し、眼圧下降効果を示す。

このブリモニジン酒石酸塩の点眼剤は、1996年に米国にて「開放隅角緑内障又は高眼圧症」を適応症として承認され、現在、0.1%製剤は15カ国、0.15%製剤は52カ国、0.2%製剤は48カ国と米国をはじめとする国々で承認されている（2015年9月現在）。

千寿製薬株式会社では、以上のような特徴に着目し、ブリモニジン酒石酸塩点眼剤は、他の緑内障治療剤が効果不十分又は使用できない緑内障及び高眼圧症患者に対する治療のための新たな選択肢になりえると考え、非臨床試験成績及び米国等で実施された臨床試験成績を基に、日本国内において、原発開放隅角緑内障及び高眼圧症を対象とした臨床試験を実施した。その結果、単剤治療あるいは他の緑内障治療薬との併用治療により良好な眼圧下降効果を有したことから、「次の疾患で、他の緑内障治療薬が効果不十分又は使用できない場合：緑内障、高眼圧症」を効能・効果として承認申請し、2012年1月に「アイファガン点眼液0.1%」の販売名で承認を取得した。

注) 日本緑内障学会緑内障診療ガイドライン作成委員会. 緑内障診療ガイドライン 第3版: 日本眼科学会雑誌, 116, 3, 2012.

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) アドレナリン α_2 受容体作動薬として日本初の緑内障・高眼圧症治療剤*である。

[22ページ参照]

*他の緑内障治療薬が効果不十分又は使用できない場合

(2) 房水産生抑制及び房水流出促進（ぶどう膜強膜流出路）により眼圧を下降させると考えられている。[22～23ページ参照]

(3) 原発開放隅角緑内障（広義）及び高眼圧症でPG関連薬との併用時において更なる眼圧下降効果を示した。また、長期（52週間）にわたって安定した眼圧下降効果を示した。[12～13、17～21ページ参照]

(4) 点眼剤の保存剤として亜塩素酸ナトリウムを日本で初めて使用した製剤である。[7ページ参照]

(5) 承認時の臨床試験での総症例444例中、副作用は122例（27.48%）に認められた。主な副作用は結膜炎（アレルギー性結膜炎を含む）38例（8.56%）、点状角膜炎30例（6.76%）、眼瞼炎（アレルギー性眼瞼炎を含む）20例（4.50%）、結膜充血17例（3.83%）、眼そう痒症10例（2.25%）、眼の異常感5例（1.13%）、接触性皮膚炎4例（0.90%）であった（承認時）。
[29～31ページ参照]

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和 名

アイファガン点眼液0.1%

(2) 洋 名

AIPHAGAN OPHTHALMIC SOLUTION 0.1%

(3) 名称の由来

ブリモニジン酒石酸塩点眼液の米国（アラガン社）でのブランド名「ALPHAGAN（アルファガン）」を基本にして、語頭の「アル」を「アイ（eye・愛）」に変更し「アイファガン（洋名：AIPHAGAN）」とした（日本で販売されている医薬品の販売名として既に先頭3文字が「アルフ」である製品が存在するため）。

2. 一般名

(1) 和 名（命名法）

ブリモニジン酒石酸塩（JAN）

(2) 洋 名（命名法）

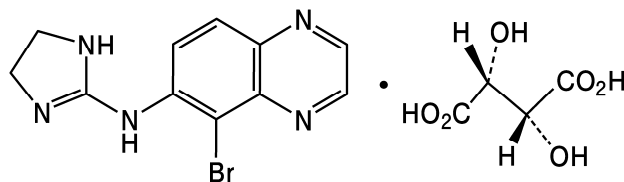
Brimonidine Tartrate（JAN）

(3) ステム

クロニジン系降圧薬：-onidine

3. 構造式又は示性式

構造式：



4. 分子式及び分子量

分子式： $C_{11}H_{10}BrN_5 \cdot C_4H_6O_6$

分子量：442.22

5. 化学名 (命名法)

5-Bromo-*N*-(4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)quinoxaline-6-amine mono-(2*R*,3*R*)
-tartrate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名、別名、略号：なし

記号番号：SNJ-2022

7. CAS登録番号

70359-46-5

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄色の粉末

(2) 溶解性

水にやや溶けやすく、ジメチルホルムアミド及びメタノールに溶けにくく、アセトン、塩化メチレン及び酢酸エチルにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：207～210℃

(5) 酸塩基解離定数

7.8（電位差滴定）

(6) 分配係数

0.17（オクタノール/水、室温、水相のpH7.4）

(7) その他の主な示性値

旋光度：+4.0°～+5.0°

2. 有効成分の各種条件下における安定性

保存条件		保存期間	保存形態	結 果
長期 保存 試験	25℃ 60%RH	48ヵ月	一次容器： ポリエチレン袋の二重包装	安定であった
加速 試験	40℃ 75%RH	6ヵ月	二次容器： 高密度ポリエチレン容器	
苛酷 試験	光 25℃ 総照度 120万lx・hr以上 及び 総近紫外放射エネルギーとして 200W・h/m ² 以上を曝光		一次容器： ポリエチレン袋の二重包装 二次容器： 高密度ポリエチレン容器 又は 高密度ポリエチレン容器を遮光した もの 又は ガラス容器 又は ガラス容器を遮光したもの	安定であった

3. 有効成分の確認試験法

- (1) 赤外吸収スペクトル測定法
- (2) 液体クロマトグラフィー

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形

(1) 投与経路

点 眼

(2) 剤形の区別、外観及び性状

1) 剤形の区別

水性点眼剤

2) 規 格

1 mL中にブリモニジン酒石酸塩 1 mgを含有する。

3) 性 状

色：微黄緑～黄緑色澄明

(3) 製剤の物性

該当資料なし

(4) 識別コード

該当しない

(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

pH：6.7～7.5

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約 1

(6) 無菌の有無

無菌製剤

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

有効成分の含量：1 mL中 ブリモニジン酒石酸塩 1 mg含有

(2) 添 加 物

塩化マグネシウム（等張化剤）、ホウ酸（緩衝剤）、ホウ砂（緩衝剤）、カルメロースナトリウム（粘稠剤）、亜塩素酸ナトリウム（保存剤）、塩化ナトリウム（等張化剤）、塩化カリウム（等張化剤）、塩化カルシウム水和物（等張化剤）、塩酸（pH調節剤）、水酸化ナトリウム（pH調節剤）を含有する。

(3) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

3. 用時溶解して使用する製剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

アイファガン点眼液 0.1%は、室温で 36 ヶ月間安定である。

長期保存試験成績

試験項目	保存期間					
	開始時	6 ヶ月	12 ヶ月	18 ヶ月	24 ヶ月	36 ヶ月
性 状	微黄緑色澄明の液	同左	同左	同左	同左	同左
pH*	7.06	7.01	6.98	7.02	7.01	7.01
浸透圧比*	1.03	1.03	1.04	1.05	1.06	1.07
ブリモニジン酒石酸塩 残存率* (%)	100.0	99.6	99.6	100.4	101.2	101.3

保存条件：温度 25℃、湿度 40%RH

保存形態：5 mL ポリエチレン容器（緑色、扁平型）、ラベル及び紙箱

*：3 ロットの平均値

(千寿製薬社内資料)

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

8. 溶 出 性

該当しない

9. 生物学的試験法

該当しない

10. 製剤中の有効成分の確認試験法

薄層クロマトグラフィー

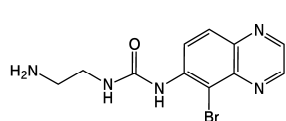
11. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

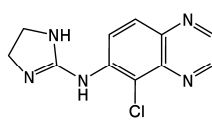
12. 力 価

本剤は力価表示に該当しない

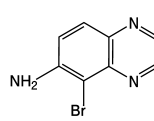
13. 混入する可能性のある夾雑物



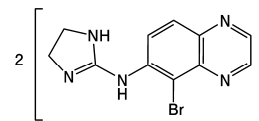
1-(2-Aminoethyl)-3-(5-bromoquinoxaline-6-yl)urea



5-Chloro-N-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-quinoxaline-6-amine



5-Bromoquinoxaline-6-amine



プリモニジン二量体

14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

15. 刺激性

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 2. 毒性試験 (2) 反復投与毒性試験の項 (P. 35) 参照

16. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

次の疾患で、他の緑内障治療薬が効果不十分又は使用できない場合：緑内障、高眼圧症

効能・効果に関連する使用上の注意

プロスタグランジン関連薬やβ遮断薬等の他の緑内障治療で効果不十分又は副作用等で使用できない場合に本剤の使用を検討すること（【臨床成績】の項参照）。

（解説）緑内障治療薬としての本剤の位置付け及びその使用方法を明確にし、また、他の緑内障治療薬で効果不十分又は使用できない場合を具体的にするため記載した。

2. 用法及び用量

通常、1回1滴、1日2回点眼する。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

国内臨床試験一覧表

試験区分	試験の種類	対象	例数	薬剤群	用法	投与期間
第Ⅰ相試験	プラセボ対照 二重盲検 群間比較	健康成人 男性	54例	0.15%プリモニジン 0.2%プリモニジン プラセボ	Step 1：1日1回 Step 2：1日2回 Step 3：1日3回	Step 1：1日 Step 2：7日 Step 3：7日
第Ⅱ相試験	プラセボ対照 二重盲検 群間比較	原発開放隅角 緑内障及び 高眼圧症	133例	0.1%プリモニジン 0.15%プリモニジン プラセボ	1日2回	4週
第Ⅲ相 比較試験①	実薬対照 単盲検 群間比較	原発開放隅角 緑内障及び 高眼圧症	207例	0.1%プリモニジン 0.5%チモロール	1日2回	4週
第Ⅲ相 比較試験②	プラセボ対照 二重盲検 群間比較	原発開放隅角 緑内障及び 高眼圧症	268例	0.1%プリモニジン プラセボ	1日2回	4週
第Ⅲ相 長期投与試験	非対照 非盲検	原発開放隅角 緑内障及び 高眼圧症	157例	0.1%プリモニジン	1日2回	52週
第Ⅲ相 臨床薬理試験	実薬対照 単盲検 群間比較	心血管系、 呼吸器系疾患 を有さない 高齢者	100例	0.1%プリモニジン 0.5%チモロール	1日2回	4週

プリモニジン：プリモニジン酒石酸塩点眼液、チモロール：チモロールマレイン酸塩点眼液

(2) 臨床効果

国内第Ⅱ相試験¹⁾

＜単剤投与時のプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験＞

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者 85 例（アイファガン点眼液 0.1%群 43 例、プラセボ群 42 例）を対象に、アイファガン点眼液 0.1%又はプラセボを 1 回 1 滴、1 日 2 回 4 週間点眼した試験において、眼圧変化値は下表のとおりであり、主要評価項目である治療期終了時（4 週後）の 0 時間値（朝点眼直前）及び 2 時間値（朝点眼 2 時間後）は、いずれもアイファガン点眼液 0.1%群とプラセボ群の対比較において有意な差が認められた（ $p < 0.05$ 、Dunnett の多重比較）。また、副次評価項目である 0 時間値と 2 時間値の平均値も同様の結果を示した。

単剤投与時の眼圧変化値（mmHg）

観察時点	アイファガン点眼液 0.1%群			プラセボ群		
	0 時間値	2 時間値	平均*	0 時間値	2 時間値	平均*
点眼 2 週後	-3.1±1.8 (43)	-4.7±2.5 (43)	-3.9±1.9 (43)	-1.5±1.9 (41)	-2.2±2.3 (41)	-1.9±1.8 (41)
点眼 4 週後	-3.7±2.0 (43)	-5.1±2.5 (43)	-4.4±1.9 (43)	-2.3±2.2 (42)	-2.3±2.4 (42)	-2.3±2.2 (42)

平均値±標準偏差

() : 例数

※ 0 時間値と 2 時間値の平均値

国内第Ⅲ相比較試験①²⁾

＜単剤投与時の 0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液対照単盲検並行群間比較試験＞

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者 196 例（アイファガン点眼液 0.1%群 103 例、0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液群 93 例）を対象に、アイファガン点眼液 0.1%又は 0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液を 1 回 1 滴、1 日 2 回 4 週間点眼した試験において、眼圧変化値は次表のとおりであり、主要評価項目である点眼終了時（点眼 4 週後）における両群間の差（0 時間値と 2 時間値の平均値、アイファガン点眼液 0.1%群—0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液群）とその 95%信頼区間は 0.7 [0.1, 1.3] mmHg で、95%信頼区間の上限値は非劣性限界値（ $\Delta = 1.2$ ）を上回り、非劣性は検証されなかった。

単剤投与時の眼圧変化値 (mmHg)

観察時点	アイファガン点眼液 0.1%群			0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液群		
	0時間値	2時間値	平均※	0時間値	2時間値	平均※
点眼2週後	-2.7±2.0 (103)	-4.9±2.0 (103)	-3.8±1.7 (103)	-4.3±2.4 (93)	-4.7±2.3 (92)	-4.5±2.1 (92)
点眼終了時 (点眼4週後)	-3.1±2.3 (103)	-4.9±2.0 (103)	-4.0±2.0 (103)	-4.6±2.3 (93)	-4.9±2.3 (93)	-4.7±2.1 (93)

平均値±標準偏差

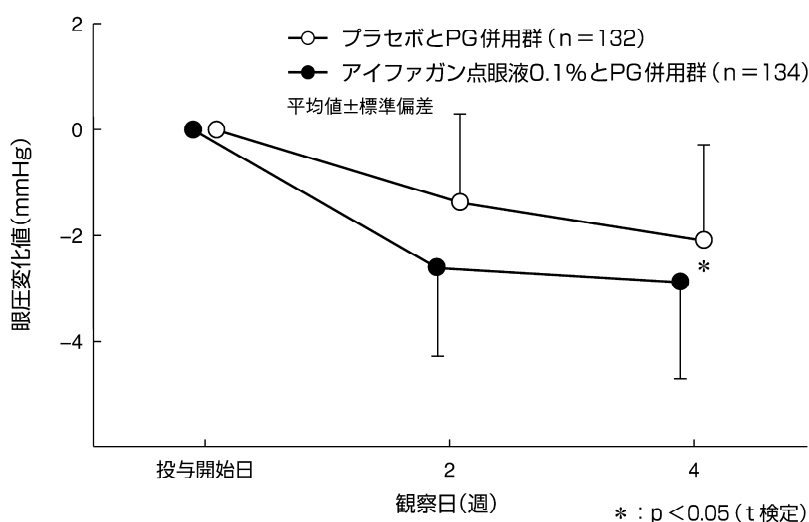
(): 例数

※ 0時間値と2時間値の平均値

国内第Ⅲ相比較試験②²⁾

<プロスタグランジン関連薬との併用時のプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験>

プロスタグランジン関連薬による治療期間が90日以上で、眼圧値が18.0mmHg以上の原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者266例(アイファガン点眼液0.1%群134例、プラセボ群132例)を対象に、アイファガン点眼液0.1%又はプラセボを1回1滴、1日2回、プロスタグランジン関連薬と併用して4週間点眼した試験において、眼圧変化値(0時間値と2時間値の平均値)は下図のとおりであり、点眼4週後の眼圧変化値は、アイファガン点眼液0.1%群とプラセボ群の対比較において有意な差が認められた(p<0.05、t検定)。



眼圧変化値 (0時間値と2時間値の平均値) の推移

国内第Ⅲ相長期投与試験³⁾

原発開放隅角緑内障又は高眼圧症患者128例(アイファガン点眼液0.1%単剤投与82例、プロスタグランジン関連薬併用46例)を対象に、アイファガン点眼液0.1%単剤又はプロスタグランジン関連薬と併用してアイファガン点眼液0.1%を1回1滴、1日2回最長52週間点眼した試験において、眼圧変化値(0時間値と2時間値の平均値)の推移は、下表のとおりであり、52週間を通して安定した眼圧下降作用を示した。

眼圧変化値(点眼直前と2時間後の平均値)の推移(mmHg)

	12週間後	28週間後	52週間後
単剤群	-4.8±2.5 (77)	-4.7±2.8 (74)	-4.8±2.7 (62)
PG併用群 [*]	-3.1±2.1 (45)	-3.3±1.9 (41)	-2.7±1.7 (34)

平均値±標準偏差

(): 例数

※PG関連薬で治療中の患者にアイファガン点眼液0.1%を追加投与した際のアイファガン点眼液0.1%による更なる眼圧変化値

(3) 臨床薬理試験

国内第Ⅰ相試験

日本人健康成人男子(54例、1ステップあたり0.15%、0.2%ブリモニジン酒石酸塩点眼液各6例とプラセボ(ブリモニジン酒石酸塩点眼液基剤)6例)を対象に、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。

用法・用量は、0.15%、0.2%ブリモニジン酒石酸塩点眼液又はプラセボを、ステップ1では両眼に1滴、単回点眼、ステップ2では両眼に1回1滴、1日2回7日間反復点眼、ステップ3では両眼に1回1滴、1日3回7日間反復点眼した。

因果関係が否定されない有害事象は、ステップ1ではプラセボ群16.7%(1/6例、眼の異常感)、ステップ2では0.15%ブリモニジン酒石酸塩点眼液群16.7%(1/6例、眼そう痒症)及び0.2%ブリモニジン酒石酸塩点眼液群33.3%(2/6例、眼刺激及び眼そう痒症各1例)、ステップ3では0.15%ブリモニジン酒石酸塩点眼液群16.7%(1/6例、眼そう痒症)及び0.2%ブリモニジン酒石酸塩点眼液群16.7%(1/6例、眼そう痒症)であった。

(千寿製薬社内資料)

<注 意>・本剤の承認濃度は0.1%である。

・本剤の承認された用法・用量は「通常、1回1滴、1日2回点眼する。」である。

国内第Ⅲ相臨床薬理試験⁴⁾

心血管系又は呼吸器系疾患を有さない高齢者100例（アイファガン点眼液0.1%群50例、0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液群50例）を対象に、アイファガン点眼液0.1%又は0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液を1回1滴、1日2回4週間点眼した試験において、点眼4週後の1秒量（FEV_{1.0}）及び脈拍数は、アイファガン点眼液0.1%群及び0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液群のいずれも点眼開始日と比較して有意に低下したが、前後比又は前後差（点眼開始日に対する比又は差）は、アイファガン点眼液0.1%群と比較して0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液群で有意に大きかった（ $p < 0.05$ 、 t 検定）。なお、点眼4週後の収縮期及び拡張期血圧は、アイファガン点眼液0.1%群でのみ点眼開始日と比較して有意に低下した。

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験¹⁾

i) 試験デザイン

多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験

ii) 対 象

原発開放隅角緑内障（広義）又は高眼圧症患者 133例

iii) 試験方法

0.1%、0.15%ブリモニジン酒石酸塩点眼液又はプラセボ（基剤）を1回1滴、1日2回、4週間点眼し、眼圧下降効果*及び安全性から、臨床至適濃度を検討。

※眼圧検査（測定）は、投与開始日、投与2週後、投与4週後の下記各2時点で行った。

投与開始日：0時間値（8:30～10:30）及び2時間値（0時間値の測定後2時間±30分以内かつ12:30まで）の2時点

投与2週後及び4週後：0時間値（朝の点眼直前）及び2時間値（点眼2時間±30分以内かつ12:30まで）の2時点

iv) 主要評価項目

治療期終了時における眼圧変化値（0時間値、2時間値）

v) 試験結果

■有効性

治療期終了時（4週後）における投与開始日からの眼圧変化値は、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液群で0時間値（トラフ値） -3.7mmHg 、2時間値（ピーク値） -5.1mmHg 、0.15%ブリモニジン酒石酸塩点眼液群で -3.4mmHg 、 -4.9mmHg 、プラセボ群では -2.3mmHg 、 -2.3mmHg であった。また、0時間値及び2時間値のすべての測定時期において、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液、0.15%ブリモニジン酒石酸塩点眼液はプラセボ群と比較して有意な眼圧下降効果が認められ（ $p < 0.05$ 、Dunnettの多重比較）、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液と0.15%ブリモニジン酒石酸塩点眼液の眼圧下降効果に違いはみられなかった。

単剤投与時の眼圧変化値（mmHg）

観察時点	0.1%ブリモニジン 酒石酸塩点眼液群			0.15%ブリモニジン 酒石酸塩点眼液群			プラセボ群		
	0時間値	2時間値	平均*	0時間値	2時間値	平均*	0時間値	2時間値	平均*
投与開始日 (眼圧値)	22.1±2.1 (43)	21.7±2.5 (43)	21.9±2.2 (43)	22.4±2.7 (43)	21.8±3.0 (43)	22.1±2.8 (43)	22.2±2.3 (42)	21.6±2.4 (42)	21.9±2.3 (42)
投与2週後	-3.1±1.8 (43)	-4.7±2.5 (43)	-3.9±1.9 (43)	-3.3±2.3 (43)	-4.8±2.3 (43)	-4.1±2.0 (43)	-1.5±1.9 (41)	-2.2±2.3 (41)	-1.9±1.8 (41)
投与4週後	-3.7±2.0 (43)	-5.1±2.5 (43)	-4.4±1.9 (43)	-3.4±2.2 (43)	-4.9±2.0 (43)	-4.2±1.8 (43)	-2.3±2.2 (42)	-2.3±2.4 (42)	-2.3±2.2 (42)

平均値±標準偏差

() : 有効性評価症例数

※0時間値と2時間値の平均値

■安全性

副作用は、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液群で安全性評価症例44例中6例（13.6%）、0.15%ブリモニジン酒石酸塩点眼液群で安全性評価症例45例中6例（13.3%）、プラセボ群で安全性評価症例44例中2例（4.5%）に発現した。

0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液群、0.15%ブリモニジン酒石酸塩点眼液群の主な副作用は、点状角膜炎であった。

■結論

0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液、0.15%ブリモニジン酒石酸塩点眼液ともにプラセボに比べて統計学的に有意な眼圧下降効果を示し、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液と0.15%ブリモニジン酒石酸塩点眼液の眼圧下降効果に違いはみられなかった。

副作用の発現頻度についても、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液と0.15%ブリモニジン酒石酸塩点眼液に差はなかった。

以上の結果から、ブリモニジン酒石酸塩点眼液の臨床至適濃度は0.1%濃度であると考えられた。

<注 意>・本剤の承認濃度は0.1%である。

2) 比較試験

①単剤投与時の0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液対照単盲検並行群間比較試験、非劣性試験（国内第Ⅲ相試験）²⁾

i) 試験デザイン

多施設共同無作為化単盲検並行群間比較試験

ii) 対象

原発開放隅角緑内障（広義）又は高眼圧症患者 207例

iii) 試験方法

アイファガン点眼液0.1%又は0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液のいずれかを1回1滴、1日2回、4週間点眼し、有効性（眼圧下降効果^{*}）及び安全性を評価。

※眼圧検査（測定）は、投与開始日、投与2週後、投与4週後の下記各2時点で行った。

投与開始日：0時間値（8：30～10：30）及び2時間値（0時間値の測定後2時間±30分以内かつ12：30まで）の2時点

投与2週後及び4週後：0時間値（朝の点眼直前）及び2時間値（点眼2時間±30分以内かつ12：30まで）の2時点

iv) 主要評価項目

投与終了時における眼圧変化値（0時間値と2時間値の平均値）

v) 試験結果

■有効性

投与終了時におけるアイファガン点眼液0.1%群と0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液群の眼圧変化値（0時間値と2時間値の平均値）の差とその95%信頼区間は0.7[0.1, 1.3]mmHgで、95%信頼区間の上限値は非劣性限界値（ $\Delta=1.2$ ）を上回り、非劣性は検証されなかった（主要評価項目）。

単剤投与時の眼圧変化値（mmHg）

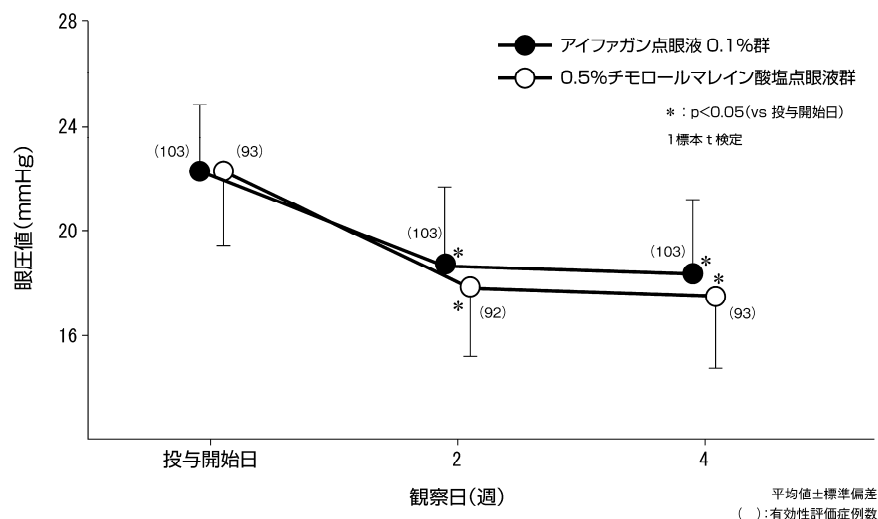
観察時点	アイファガン点眼液 0.1%群			0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液群		
	0時間値	2時間値	平均 [*]	0時間値	2時間値	平均 [*]
投与開始日 （眼圧値）	22.4±2.5 (103)	22.3±2.7 (103)	22.3±2.5 (103)	22.5±2.8 (93)	22.1±3.1 (93)	22.3±2.9 (93)
投与2週後	-2.7±2.0 (103)	-4.9±2.0 (103)	-3.8±1.7 (103)	-4.3±2.4 (93)	-4.7±2.3 (92)	-4.5±2.1 (92)
投与4週後	-3.1±2.3 (103)	-4.9±2.0 (103)	-4.0±2.0 (103)	-4.6±2.3 (93)	-4.9±2.3 (93)	-4.7±2.1 (93)
投与終了時	-3.1±2.3 (103)	-4.9±2.0 (103)	-4.0±2.0 (103)	-4.6±2.3 (93)	-4.9±2.3 (93)	-4.7±2.1 (93)

平均値±標準偏差

() : 有効性評価症例数

※0時間値と2時間値の平均値

投与期間中の眼圧値（0時間値と2時間値の平均値）は、アイファガン点眼液0.1%群、0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液群ともにすべての観察日において投与開始日と比べ有意な下降が認められた（副次評価項目）。



単剤投与時の眼圧値（0時間値と2時間値の平均値）の推移

■安全性

副作用は、アイファガン点眼液0.1%群で安全性評価症例109例中20例（18.4%）、0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液群で安全性評価症例98例中24例（24.5%）に発現した。

主な副作用は、アイファガン点眼液0.1%群では点状角膜炎（5.5%、6/109例）、眼そう痒症（2.8%、3/109例）、0.5%チモロールマレイン酸塩点眼液群では点状角膜炎（9.2%、9/98例）、眼刺激（9.2%、9/98例）、結膜充血（5.1%、5/98例）であった。

②プロスタグランジン関連薬との併用時のプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験（国内第Ⅲ相試験）²⁾

i) 試験デザイン

多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験

ii) 対象

原発開放隅角緑内障（広義）又は高眼圧症患者 268例

iii) 試験方法

プロスタグランジン関連薬 (PG) 併用下^{※1}で、アイファガン点眼液0.1%又はプラセボ (基剤) のいずれかを1回1滴、1日2回、4週間点眼し、有効性 (眼圧下降効果^{※2}) 及び安全性を評価。

※1 投与開始日にPGによる治療期間が90日以上で、眼圧値が18.0mmHg以上

※2 眼圧検査 (測定) は、投与開始日、投与2週後、投与4週後の下記各2時点で行った。

投与開始日：0時間値 (8:30~10:30) 及び2時間値 (0時間値の測定後2時間±30分以内かつ12:30まで) の2時点

投与2週後及び4週後：0時間値 (朝の点眼直前) 及び2時間値 (点眼2時間±30分以内かつ12:30まで) の2時点

iv) 主要評価項目

投与4週後における眼圧変化値 (0時間値と2時間値の平均値)

v) 試験結果

■有効性

PG併用時における投与4週後の眼圧変化値 (0時間値と2時間値の平均値) は、アイファガン点眼液0.1%群 -2.9mmHg 、プラセボ群 -2.1mmHg であり、アイファガン点眼液0.1%群とプラセボ群の対比較において有意な差が認められた (主要評価項目)。

また、投与2週後の眼圧変化値 (0時間値と2時間値の平均値) についても有意な差が認められた (副次評価項目)。

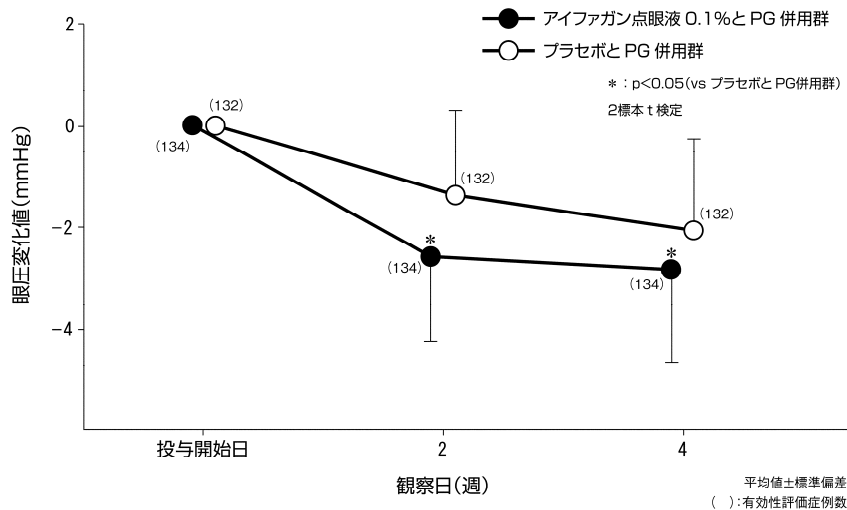
PG 併用時の眼圧変化値 (mmHg)

観察時点	アイファガン点眼液0.1%とPG併用群			プラセボとPG併用群		
	0時間値	2時間値	平均 ^{※3}	0時間値	2時間値	平均 ^{※3}
投与開始日 (眼圧値)	19.4±1.4 (134)	18.8±1.7 (134)	19.1±1.4 (134)	19.6±1.6 (132)	19.2±1.9 (132)	19.4±1.6 (132)
投与2週後	-2.0±1.8 (134)	-3.2±2.3 (134)	-2.6±1.7 (134)	-1.4±1.9 (132)	-1.5±2.1 (132)	-1.4±1.7 (132)
投与4週後	-2.3±2.0 (134)	-3.4±2.2 (134)	-2.9±1.8 (134)	-2.1±1.8 (132)	-2.2±2.3 (132)	-2.1±1.8 (132)

平均値±標準偏差

(): 有効性評価症例数

※3 0時間値と2時間値の平均値



PG併用時の眼圧変化値（0時間値と2時間値の平均値）の推移

■安全性

副作用は、アイファガン点眼液0.1%群で安全性評価症例134例中26例（19.4%）、プラセボ群で安全性評価症例134例中13例（9.7%）に発現した。

主な副作用は、アイファガン点眼液0.1%群では点状角膜炎（7.5%、10/134例）、眼そう痒症（4.5%、6/134例）、プラセボ群では点状角膜炎（3.0%、4/134例）、眼そう痒症（1.5%、2/134例）、結膜充血（1.5%、2/134例）であった。

3) 安全性試験³⁾

i) 試験デザイン

多施設共同非対照非盲検試験

ii) 対象

原発開放隅角緑内障（広義）又は高眼圧症患者 157例

iii) 試験方法

アイファガン点眼液0.1%の単剤治療（単剤群）又はアイファガン点眼液0.1%とプロスタグランジン関連薬の併用治療（PG併用群）^{※1}について、アイファガン点眼液0.1%は1回1滴、1日2回、52週間点眼し、安全性及び有効性（眼圧下降効果^{※2}）を評価。

※1 投与開始日にプロスタグランジン関連薬による治療期間が180日以上。

※2 眼圧検査（測定）は、各観察日に下記のとおり行った。

投与開始日：0時間値（8：30～10：30）及び2時間値（0時間値の測定後2時間±30分以内かつ12：30まで）の2時点

投与4、8、16、20、24、32、36、40、44及び48週後：2時間値（朝の点眼後2時間±30分かつ12：30まで）（8、24、48週後については単剤群のみ測定）

投与12、28及び52週後：0時間値（朝の点眼直前）及び2時間値（点眼2時間±30分以内かつ12：30まで）の2時点

iv) 試験結果

■有効性

投与52週後までの眼圧変化値（0時間値と2時間値の平均値）は、単剤群で投与開始日の眼圧値22.0mmHgに対して-4.8mmHgから-4.7mmHgの範囲で、PG併用群^{※3}では投与開始日の眼圧値18.7mmHgに対して-3.3mmHgから-2.7mmHgの範囲で推移し（主要評価項目）、両群とも投与期間を通して安定した眼圧下降作用を示した。

眼圧変化値（0時間値と2時間値の平均値）の推移（mmHg）

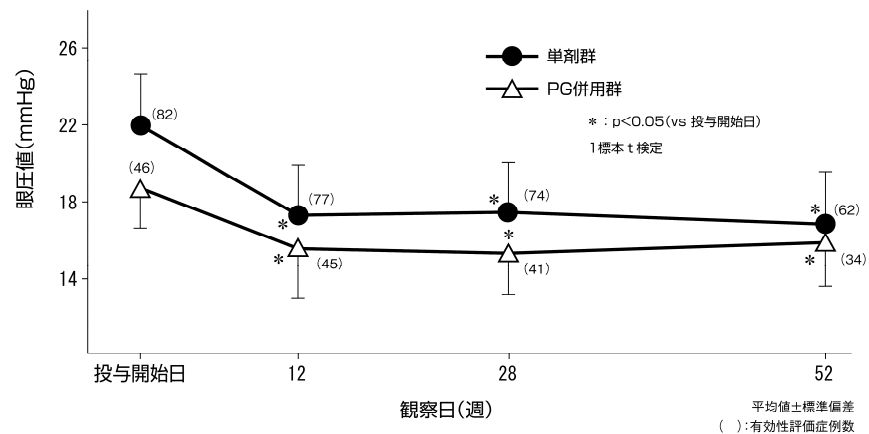
観察時点	単剤群	PG併用群 ^{※3}
投与開始日 (眼圧値)	22.0±2.7 (82)	18.7±2.0 (46)
投与12週後	-4.8±2.5 (77)	-3.1±2.1 (45)
投与28週後	-4.7±2.8 (74)	-3.3±1.9 (41)
投与52週後	-4.8±2.7 (62)	-2.7±1.7 (34)

平均値±標準偏差

(): 有効性評価症例数

※3 プロスタグランジン関連薬で治療中の患者にアイファガン点眼液 0.1%を追加投与した際のアイファガン点眼液 0.1%による更なる眼圧変化値

投与期間中の眼圧値（0時間値と2時間値の平均値）は、単剤群、PG併用群ともにすべての観察日において投与開始日と比べ有意な下降が認められた（副次評価項目）。



眼圧値（0時間値と2時間値の平均値）の推移

■安全性

副作用は、単剤群で安全性評価症例98例中38例（38.8%）、PG併用群で安全性評価症例59例中31例（52.5%）に発現した。

主な副作用は、単剤群ではアレルギー性結膜炎（18.4%、18/98例）、眼瞼炎（9.2%、9/98例）、PG併用群ではアレルギー性結膜炎（23.7%、14/59例）、眼瞼炎（15.3%、9/59例）であった。

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

クロニジン、アプラクロニジン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ブリモニジンは、アドレナリン α_2 受容体に作用し、房水産生の抑制及びぶどう膜強膜流出路を介した房水流出の促進により眼圧を下降させると考えられている。⁵⁾

1) 受容体に対する作用

受容体選択性 (*in vitro*)

受容体結合実験において、ブリモニジンは α_1 受容体よりも α_2 受容体に高い選択性を示し、そのサブタイプの中でも α_{2A} 受容体に対する親和性が高かった。

また、各種 α 受容体関連標本を用いた検討において、ブリモニジンは α_2 受容体に対する高い選択性を有することが示された。

(千寿製薬社内資料)

眼圧調節に關与するアドレナリン α 受容体の検索 (ウサギ)

正常眼圧ウサギを用いた検討において、 α_1 受容体の選択的拮抗薬であるプラゾシンの前投与により、ブリモニジン投与の1時間後までにみられる一過性の眼圧上昇は有意に抑制されたが ($p < 0.05$, t検定)、その後の眼圧下降は阻害されなかった。一方、 α_2 受容体の選択的拮抗薬であるラウオルシンの前投与により、ブリモニジン投与2時間後以降の眼圧下降は有意に抑制された ($p < 0.05$, t検定)。

(千寿製薬社内資料)

2) 房水動態に及ぼす影響

房水産生抑制 (ウサギ)

ウサギの片眼に0.3%ブリモニジン酒石酸塩溶液を単回点眼した試験(フルオロフォトメトリー法)では、点眼1時間後に点眼前に比べて最大43.9%の有意な房水産生抑制が認められた ($p < 0.05$, 対応のあるt検定)。

(千寿製薬社内資料)

房水産生抑制及びぶどう膜強膜流出路からの房水流出促進⁶⁾

高眼圧症患者の片眼に0.2%プリモニジン酒石酸塩点眼液を点眼した試験(フルオロフォトメトリー法)において、房水産生の抑制及びぶどう膜強膜流出路からの房水流出の促進が認められた。

<注意>・本剤の承認された濃度は0.1%である。

(2) **薬効を裏付ける試験成績**

眼圧下降作用 (ウサギ)

ウサギに0.000015%~0.15%プリモニジン酒石酸塩溶液を単回点眼したとき、濃度依存的な眼圧下降効果が認められた。

(千寿製薬社内資料)

(3) **作用発現時間・持続時間**

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

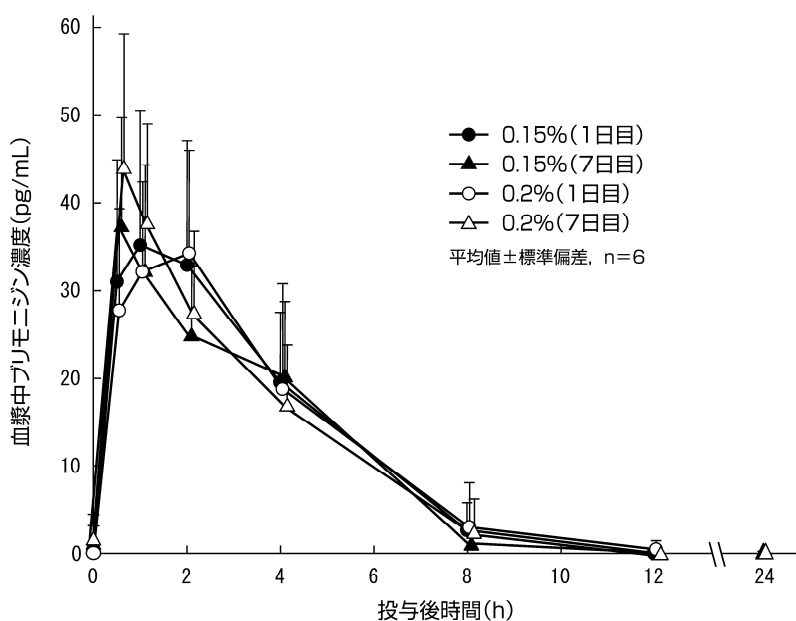
該当しない

(2) 最高血中濃度到達時間

次項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

日本人健康成人男子に0.15%又は0.2%プリモニジン酒石酸塩点眼液（各6例）を両眼に1回1滴、1日2回7日間反復点眼したとき、7日目の血漿中プリモニジン濃度は0.15%点眼液が点眼後平均1.1時間で最高濃度 38.57 ± 11.22 pg/mL（平均値±標準偏差）を示し、0.2%点眼液では、0.6時間で最高濃度 44.25 ± 14.94 pg/mLを示した。血漿中濃度は点眼液の濃度に依存して上昇したが、検出された濃度はわずかであり、最終点眼24時間後には定量限界値（2 pg/mL）未満であった。



血漿中プリモニジン濃度の推移

(千寿製薬社内資料)

<注意>・本剤の承認された濃度は0.1%である。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

<参考：in vitro>

ラット、サル及びヒト血漿蛋白に対するブリモニジン（0.2～200ng/mL）の *in vitro* における蛋白結合率を平衡透析法で検討した結果、蛋白結合率は全ての濃度でほぼ等しく、ラット、サル及びヒトでそれぞれ約 17%、34%及び 21%であった。

（千寿製薬社内資料）

3. 吸 収

該当資料なし

4. 分 布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

<参考：ラット>

妊娠 18 日目のラットに ^{14}C -ブリモニジン酒石酸塩 0.250mg/kg (^{14}C -ブリモニジンとして 0.165mg/kg) を単回経口投与したとき、組織中放射能濃度は胎児腎臓で投与 2 時間後、その他の母体及び胎児組織では投与 0.5 時間後に最高値を示した。胎児組織の母体血漿濃度に対する比は、いずれも 0.5 未満であり、放射能は、胎児組織において投与 24 時間までに消失した。

(千寿製薬社内資料)

(3) 乳汁への移行性

<参考：ラット>

授乳期ラットに ^{14}C -ブリモニジン酒石酸塩 0.250mg/kg (^{14}C -ブリモニジンとして 0.165mg/kg) を単回経口投与したとき、乳汁中放射能濃度は投与後 2 時間後に最高値 (121 ng eq./g) を、血漿中においては 0.5 時間後に最高値 (30.9 ng eq./g) を示した。乳汁/血漿比は 0.5、2、8、及び 24 時間でそれぞれ 1.4、9.4、12 及び 0.98 であった。72 時間にはいずれの組織においても放射能は検出されなかった。

(千寿製薬社内資料)

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

眼組織内移行

<参考：サル>

0.5% ^{14}C -ブリモニジン酒石酸塩点眼液35 μL をサルの両眼に単回点眼したとき、眼組織内放射能の最高濃度は、虹彩、結膜、角膜、強膜、毛様体、網脈絡膜、房水、水晶体、硝子体の順に高かった。また、1日2回2週間反復点眼したとき、最高濃度は虹彩で最も高く、ついで下結膜、毛様体、網脈絡膜の順であった。虹彩、上強膜、硝子体、毛様体及び網脈絡膜においては、単回点眼時の5～17倍高かった。

<注意>・本剤の承認された濃度は0.1%である。

(千寿製薬社内資料)

5. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ブリモニジンの主要な代謝経路は哺乳動物の肝アルデヒドオキシダーゼによる酸化であると考えられる。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種

前項参照

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排 泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排 泄 率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児（「小児等への投与」の項参照）

（解説）第(1)項：本剤の成分による過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、過敏反応を起こす可能性があるため投与を避ける必要がある。

本剤にはブリモニジン酒石酸塩の他に、塩化マグネシウム、ホウ酸、ホウ砂、カルメロースナトリウム、亜塩素酸ナトリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム水和物、塩酸、水酸化ナトリウムが含まれている。

第(2)項：本剤の海外の添付文書では、新生児及び乳幼児（2歳未満）は投与禁忌となっているため、これらを参考に記載した。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

プロスタグランジン関連薬や β 遮断薬等の他の緑内障治療で効果不十分又は副作用等で使用できない場合に本剤の使用を検討すること（【臨床成績】の項参照）。

（解説）緑内障治療薬としての本剤の位置付け及びその使用方法を明確にし、また、他の緑内障治療薬で効果不十分又は使用できない場合を具体的にするため記載した。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

- (1) 脳血管障害、起立性低血圧のある患者 [血圧低下により、症状が悪化するおそれがある。]
- (2) 心血管系疾患のある患者 [血圧及び脈拍数の変動により、症状が悪化するおそれがある。]

（解説）第(1)項：本剤の投与により「血圧低下」が起こる可能性があり、脳血管障害及び起立性低血圧のある患者の症状が悪化するおそれがあるため記載した。なお、海外の添付文書においても、同様の注意喚起が記載されている。

第(2)項：海外において「血圧及び脈拍数の変動」に関する副作用（徐脈、頻脈、低血圧、高血圧）が認められており、心血管系疾患が悪化するおそれがあるため記載した。なお、海外の添付文書においても、同様の注意喚起が記載されている。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 全身的に吸収されるため、アドレナリン α_2 受容体作動薬の全身投与時と同様の副作用（眠気、めまい、徐脈、低血圧等）があらわれることがあるので留意すること。
- (2) 眠気、めまい、霧視等を起こすことがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事する場合は注意させること。

（解説）第(1)項：点眼液は鼻涙管を経由して鼻咽頭粘膜から全身へ吸収されることから、本剤においてもアドレナリン α_2 受容体作動薬の全身投与時と同様の副作用が発現する可能性があるため記載した。

第(2)項：本剤の国内での臨床試験において、傾眠、回転性めまい、浮動性めまい、霧視等が発現している。これらの症状が生じた場合、危険を伴う作業による事故を誘引する可能性があるため記載した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧剤	降圧作用を増強する可能性がある。	本剤による交感神経抑制作用により、相加的に降圧作用が増強されると考えられる。
中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体 オピオイド系鎮痛剤 鎮静剤 麻酔剤 等 アルコール	鎮静作用を増強する可能性がある。	本剤による交感神経抑制作用により、相加的に鎮静作用が増強されると考えられる。
モノアミン酸化酵素阻害剤	血圧変動に影響する可能性がある。	ノルアドレナリンの代謝及び再取り込みに影響すると考えられる。

（解説）本剤の海外の添付文書及び本剤と同様な薬理作用を有する経口剤等の添付文書の記載を参考に記載した。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認時の臨床試験での総症例444例中、副作用は122例（27.48%）に認められた。主な副作用は結膜炎（アレルギー性結膜炎を含む）38例（8.56%）、点状角膜炎30例（6.76%）、眼瞼炎（アレルギー性眼瞼炎を含む）20例（4.50%）、結膜充血17例（3.83%）、眼そう痒症10例（2.25%）、眼の異常感5例（1.13%）、接触性皮膚炎4例（0.90%）であった（承認時）。

(2) 重大な副作用と初期症状

該当しない

(3) その他の副作用

副作用が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。			
	頻度不明 ^{注1)}	5%以上	0.1~5%未満
過敏症	発疹、紅斑、蕁麻疹		接触性皮炎、丘疹
眼	眼瞼障害、麦粒腫、角膜炎、角膜びらん、虹彩炎、白内障、硝子体剥離、硝子体浮遊物、視野欠損、視力低下、縮瞳、灼熱感、羞明	点状角膜炎、結膜炎(アレルギー性結膜炎を含む) ^{注2)}	眼瞼炎(アレルギー性眼瞼炎を含む) ^{注2)} 、眼瞼紅斑、眼瞼浮腫、マイボーム腺梗塞、結膜充血、結膜浮腫、結膜濾胞、結膜蒼白、結膜出血、乾性角結膜炎、眼脂、眼そう痒症、眼刺激、眼痛、眼の異常感、眼の異物感、霧視、視覚障害、眼精疲労、眼乾燥、流涙増加
循環器	徐脈、頻脈、低血圧、高血圧、動悸		
呼吸器	咳嗽、呼吸困難、気管支炎、咽頭炎、鼻炎、副鼻腔炎、鼻乾燥		鼻刺激感
精神神経系	不眠症、うつ病、失神		浮動性めまい、回転性めまい、頭痛、耳鳴、傾眠
消化器	胃腸障害、悪心、味覚異常		口内乾燥、口渇
感染症	インフルエンザ症候群、感冒、呼吸器感染		
その他	無力症、疲労、高コレステロール血症、気分不良		疣贅、貧血、血中ビリルビン増加、血中ブドウ糖増加、血中トリグリセリド増加、血中尿酸増加

注1) 自発報告及び海外(濃度0.1%~0.2%)で認められた副作用のため頻度不明。
注2) 長期投与において、アレルギー性結膜炎・眼瞼炎の発現頻度が高くなる傾向が認められている。

(解説) 承認時までに実施した国内臨床試験における副作用発現状況に基づいて記載した。

なお、発現頻度不明については、国内の自発報告及び海外で認められた副作用に基づいて記載した。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

■ 副作用発現状況一覧表

安全性評価対象症例数		444
副作用発現症例数 (%)		122 (27.48%)
副作用の種類		発現例数 (%)
過敏症	接触性皮膚炎	4 (0.90%)
	丘疹	1 (0.23%)
眼	結膜炎 (アレルギー性結膜炎を含む)	38 (8.56%)
	結膜充血	17 (3.83%)
	結膜蒼白	3 (0.68%)
	結膜濾胞	3 (0.68%)
	結膜出血	1 (0.23%)
	結膜浮腫	1 (0.23%)
	点状角膜炎	30 (6.76%)
	乾性角結膜炎	1 (0.23%)
	眼瞼炎 (アレルギー性眼瞼炎を含む)	20 (4.50%)
	眼瞼紅斑	1 (0.23%)
	眼瞼浮腫	1 (0.23%)
	マイボーム腺梗塞	1 (0.23%)
	眼脂	2 (0.45%)
	流涙増加	2 (0.45%)
	眼そう痒症	10 (2.25%)
	眼の異常感	5 (1.13%)
	眼刺激	3 (0.68%)
	眼痛	3 (0.68%)
	眼乾燥	2 (0.45%)
	眼精疲労	1 (0.23%)
眼の異物感	1 (0.23%)	
視覚障害	1 (0.23%)	
霧視	3 (0.68%)	
呼吸器	鼻刺激感	1 (0.23%)
精神神経系	浮動性めまい	3 (0.68%)
	回転性めまい	1 (0.23%)
	頭痛	2 (0.45%)
	耳鳴	1 (0.23%)
	傾眠	2 (0.45%)
消化器	口内乾燥	2 (0.45%)
	口渇	2 (0.45%)
その他	疥癩	2 (0.45%)
	貧血	1 (0.23%)
	血中ビリルビン増加	1 (0.23%)
	血中ブドウ糖増加	1 (0.23%)
	血中トリグリセリド増加	1 (0.23%)
	血中尿酸増加	1 (0.23%)

承認時社内集計

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

- 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】（抜粋）
(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

9. 高齢者への投与

該当しない

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- (2) 授乳婦
授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験（ラット：経口投与）で乳汁中に移行することが報告されている。]

(解説) 第(1)項：承認時までに実施された国内臨床試験では、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人は試験の対象から除外しており、国内の使用経験はなく、安全性は十分に検討されていないため記載した。

第(2)項：承認時までに実施された国内臨床試験では、授乳中の婦人は試験の対象から除外しており、国内の使用経験はなく、安全性は十分に検討されていないため記載した。また、動物試験（ラット：経口投与）では乳汁中への移行が認められている。

11. 小児等への投与

- (1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（国内における使用経験がない）。
- (2) 低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児には投与しないこと。[外国での市販後において、乳児に無呼吸、徐脈、昏睡、低血圧、低体温、筋緊張低下、嗜眠、蒼白、呼吸抑制及び傾眠があらわれたとの報告がある。]
- (3) 外国での臨床試験において、0.2%プリモニジン酒石酸塩点眼液を1日3回投与した場合2～7歳の幼児及び小児に高頻度（25～83%）で傾眠が認められている。

(解説) 第(1)項：承認時までに実施された国内臨床試験では、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児は試験の対象から除外しており、国内の使用経験はなく、安全性は十分に検討されていないため記載した。

第(2)項：本剤の海外の添付文書では、新生児及び乳幼児（2歳未満）は投与禁忌であるため、これらを参考に記載した。また、海外での市販後の使用において、乳児に無呼吸、徐脈、昏睡、低血圧、低体温、筋緊張低下、嗜眠、蒼白、呼吸抑制及び傾眠があらわれたとの報告がある。

第(3)項：海外の臨床試験において、2～7歳の幼児及び小児に0.2%プリモニジン酒石酸塩点眼液を1日3回投与したところ、傾眠が高頻度（25～83%）に認められたとの報告があることから記載した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当しない

14. 適用上の注意

- (1) 投与経路：点眼用にのみ使用すること。
- (2) 投与时：
- 患者に対し次の点に注意するよう指導すること。
- 1) 点眼に際して、患者は原則として仰向けの状態になり、患眼を開瞼し結膜嚢内に点眼し、1～5分間閉瞼して涙嚢部を圧迫した後開瞼すること。
 - 2) 点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。
 - 3) 他の点眼剤を併用する場合には、少なくとも5分間以上の間隔をあけて点眼すること。

(解説) 第(1)項：本剤は点眼剤であるため、その他の投与経路(点耳、点鼻、皮膚外用等)で用いられることを防ぐために記載した。

第(2)項：薬剤交付時における患者への指導事項を記載している。

- 1) 点眼液は鼻涙管を経由して鼻咽頭粘膜から全身へ吸収されることがある。閉瞼及び涙嚢部を圧迫することにより、全身への吸収を抑制して治療効果を高め、また全身性の副作用を防ぐために記載した。
- 2) 本剤の容器の先端が直接目に触れることにより、薬液が二次汚染されることがある。二次汚染を防ぐため、容器の先端が直接目に触れないよう患者へ指導していただくために記載した。
- 3) 他の点眼剤との点眼間隔が短い場合、先に使用した点眼液の吸収が不十分となり効果が現れにくくなる。また、先に使用した点眼液と後に使用した点眼液が配合変化を生じる可能性があるため、少なくとも5分間以上の間隔をあけてから点眼するよう患者へ指導していただくために記載した。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

試験項目	動物	投与経路	投与量	試験結果	
心 血 管 系	血 圧 、 心 拍 数	サル、各6匹/ 群	点眼、単回、 両眼	亜塩素酸ナトリウム 含有処方0.1、0.2% 亜塩素酸ナトリウム 非含有処方（ベンザル コニウム塩化物含有） 0.2% 各35μL	血圧及び心拍数のいずれも、0.2%の2 処方と0.1%処方の用量間に有意な差が 認められたが、0.2%の2処方間には差 が認められなかった（p<0.05、3剤3期 クロスオーバーデザイン）。
		サル、♀、6～ 11匹/群	点眼、単回、 片眼	0、0.045、0.15、0.45% 各50μL	用量依存的な血圧及び心拍数の低下が 認められた。平均血圧は最大33.8% (2.9%)（平均値（標準誤差））、心拍数 は最大42.0%（3.1%）低下した。
		サル、♀、6～ 12匹/群	点眼、単回、 片眼	0.45% 2.5、5、10、 25μL（プリモニジン 酒石酸塩として11.4、 22.7、45.4、114μg）	血圧は22.7μg、心拍数は11.4μgから有 意に低下した（p<0.05、対応のあるt検 定）。
		サル、♀、5～ 7匹/群	静脈内、単回	0、4.5、26μg/kg 各100μL	血圧は4.5μg/kgで投与後20分に最も低 下し（-12%～-14%）、26μg/kgでは 投与後1時間に最も低下した（-46%～ -48%）。心拍数は4.5μg/kgで投与後45 分に最も低下し（-17%）、26μg/kgで は投与後1時間に最も低下した（- 47%）。
		サル、♀、各6 匹/群	静脈内、単回	11.4、22.7、45.4、114 μg/100μL 各100μL	血圧は22.7μg以上で投与後1又は2時 間に有意な低下が認められ（p<0.05、 対応のあるt検定）、投与後4時間まで には回復した。心拍数は11.4μg以上で 投与後1時間に有意な低下が認められ （p<0.05、対応のあるt検定）、投与後4時 間又は6時間までには回復した。
心 室 再 分 極 延 長	イヌ摘出心筋 標本、5標本/ 群	<i>in vitro</i>	0、10 ⁻¹⁰ M (29.2pg/mL) ～10 ⁻⁵ M (2.92μg/mL)	90%再分極時点における活動電位持続 時間（APD ₉₀ ）の用量依存的な延長が認 められ、10 ⁻⁹ M以上の濃度でAPD ₉₀ が有意 に延長した（p<0.05、Fischer's test）。	
	イヌ摘出心筋 標本、7～8標 本/群		各イオンチャネル阻 害剤存在下10 ⁻⁷ M	心筋活動電位の持続に関与する各イオ ンチャネルの阻害剤のうち、Itoチャネ ルの阻害剤存在下でのみAPD ₅₀ 及びAPD ₉₀ の延長が認められなかった。	
	サル、♂♀、各 6匹/群	反復、経口	0、0.15、0.76、 3.8mg/kg/日	投与13週から52週に0.76mg/kg/日以上 でQ-T間隔の有意な延長が認められた（ p<0.05、Dunnett's検定）。	

（次ページにつづく）

中枢神経系	ヘキソバルビタール誘発睡眠	マウス、♂♀、6～22匹/群	静脈内	25.3、76、253、757 μg/kg	25.3 μg/kgで約3分、757 μg/kgでは約33分の用量依存的な睡眠時間の延長がみられた。
	自発運動量	ラット、♂♀、4～6匹/群	静脈内	4.5、15、45、151、454、1514 μg/kg	投与後5分間の自発運動量が用量依存的に抑制された (ID ₅₀ =117 μg/kg)。454 μg/kgを投与したとき、投与120分後には運動量が回復した。
呼吸器系		マウス、♂♀、各10匹/群	経口、単回	8 mg/kg	投与後2～30分に一過性の呼吸困難が認められたが、4時間後には回復した。
		ラット、♂♀、各10匹/群	経口、単回	8 mg/kg	約1時間後には浅速呼吸が認められたが、2～4時間後には回復傾向が認められた。
内分泌系	血糖値 ⁷⁾	マウス、♂、3～22匹/群	腹腔内	遊離塩基換算で3～10000 μg/kg	10 μg/kg (遊離塩基換算) 以上の用量で血糖値の上昇が認められた。

(千寿製薬社内資料)

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

試験系	投与経路、期間	投与量 (mg/kg)	試験結果 (mg/kg)
マウス	経口、単回	8	概略の致死量：>8
マウス	経口、単回	0、3、5、10	概略の致死量：>10
ラット	経口、単回	8	概略の致死量：>8
ラット	経口、単回	0、3、5、10	概略の致死量：>10

(千寿製薬社内資料)

(2) 反復投与毒性試験

試験系	投与経路、期間	投与量 (mg/kg/日)	試験結果 (mg/kg/日)
ウサギ	点眼、5週間 片眼1日4回	0、0.02、0.08、0.2、0.8%* ¹	無毒性量：0.2% (0.133) 0.2及び0.8%投与群に鎮静が認められたが、0.2%投与群では頻度が低く一過性であった。眼局所では0.8%においても被験物質投与による影響は認められなかった。
ウサギ	点眼、13週間又は26週間 片眼1日2回	0、0.08、0.2、0.5、0.8%* ¹	無毒性量：0.2% (0.047) 0.5及び0.8%投与群に一過性の鎮静と両眼の眼圧下降が認められた。眼局所では0.8%においても被験物質投与による影響は認められなかった。
ウサギ	点眼、26週間 片眼1日3回	0、0.1、0.2%* ²	無毒性量：0.1% (0.035) すべての被験物質投与群に一過性の鎮静が認められたが、0.1%投与群では頻度が低く一過性であった。眼局所では0.2%においても被験物質投与による影響は認められなかった。
サル	点眼、51～54週間 片眼1日2回	0、0.2、0.5、0.8%* ¹	無毒性量：0.5% (0.0875) 0.5%投与群の1例及び0.8%投与群に鎮静が認められた。眼局所については0.8%においても被験物質投与による影響は認められなかった。

(次ページにつづく)

ラット	経口、13週間又は52週間	0、0.075、0.375、1.5	無毒性量：0.375 1.5mg/kg/日投与群に体重増加量抑制、摂餌量低下、白血球数及び血小板数低下、回腸筋層肥厚等の腸管における器質的变化が認められた。
サル	経口、52週間	0、0.15、0.76、3.8	無毒性量：0.15 0.76mg/kg/日以上投与群に鎮静、心拍数の減少、R-R間隔の延長、Q-T間隔の延長等が認められた。

* 1 亜塩素酸ナトリウム非含有製剤

(千寿製薬社内資料)

* 2 亜塩素酸ナトリウム含有製剤

(3) 生殖発生毒性試験

試験項目	試験系	投与経路、期間	投与量 (mg/kg/日)	試験結果 (mg/kg/日)
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	ラット	経口*	0、0.01、0.1、1.0	無毒性量：0.1 (親動物、出生児) 無毒性量：1.0 (胚・胎児) 生殖能に対する無毒性量：1.0 (親動物) 親動物では、1.0mg/kg/日投与群に尿による下腹部の汚れ及び体重増加量抑制が認められた。F ₁ 出生児では、1.0mg/kg/日投与群で離乳前後に体重低下が認められた。
胚・胎児発生への影響に関する試験	ラット	経口、妊娠6日から15日	0、0.1、1.0、2.5	無毒性量：0.1 (母動物) 無毒性量：2.5 (胎児) 生殖能に対する無毒性量：2.5 (母動物) 母動物では1.0mg/kg/日投与群から泌尿生殖器周囲の汚れ等が認められ、2.5mg/kg/日投与群に瞳孔散大 (散瞳)、ふらつき歩行、自発運動低下等も認められた。また、体重及び体重増加量、摂餌量が1.0mg/kg/日投与群から用量依存的に低下した。
	ウサギ	経口、妊娠6日から18日	0、0.25、1.0、5.0	無毒性量：0.25 (母動物) 無毒性量：5.0 (胎児) 生殖能に対する無毒性量：1.0 (母動物) 母動物では5.0mg/kg/日投与群に自発運動低下、ふらつき歩行等が認められたほか、体重増加量の抑制及び摂餌量の低下、流産が認められた。また、1.0mg/kg/日投与群に、体重増加量の抑制が認められた。
出生前及び出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験	ラット	経口、妊娠16日から分娩後20日	0、0.01、0.1、1.0	無毒性量：0.1 (母動物) 無毒性量：0.1 (出生児) 生殖能に対する無毒性量：1.0 (母動物) 母動物では、1.0mg/kg/日投与群に尿による汚れ、眼の蒼白化及び瞳孔散大 (散瞳) が認められたほか、体重及び摂餌量の低下が認められた。F ₁ 出生児では、1.0mg/kg/日投与群で離乳前後に体重の低下が認められた。

* 雄：交配前10週間、交配期間及び剖検前日まで

(千寿製薬社内資料)

雌：交配前2週間、交配期間及び帝王切開前日あるいは離乳前日まで

(4) その他の特殊毒性

1) 点眼毒性

IX. 非臨床試験に関する項目 2. 毒性試験 (2) 反復投与毒性試験の項 (P. 35) を参照

- 2) 変異原性試験
- 3) 抗原性試験
- 4) がん原性試験

試験項目	試験系	投与経路、期間	投与量 (mg/kg/日)	試験結果 (mg/kg/日)	
遺伝毒性	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌及び大腸菌	<i>in vitro</i> 、-	167~10000 μ g/plate	非代謝活性化法においてTA1537株のみ復帰変異コロニー数の増加が認められたが、代謝活性化法ではいずれの菌株においても復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣細胞	<i>in vitro</i> 、-	800~5010 μ g/mL	代謝活性化の有無にかかわらず、染色体異常誘発性は認められなかった。
	不定期DNA合成(UDS)試験	ウサギ	点眼、単回	0、0.1、0.2% ^{*1}	角膜上皮中にUDS誘発細胞の増加は認められなかった。
がん原性	マウス	経口、91週間	0、0.15、0.75、3.75	3.75mg/kg/日までがん原性を疑わせる所見は認められなかった。	
	ラット	経口、104週間	0、0.075、0.375、1.5	1.5mg/kg/日までがん原性を疑わせる所見は認められなかった。	
抗原性	モルモット	皮下及び静脈内、-	0.1、0.5、1.0mg/kg(皮下)、1mg/kg(静脈内)	抗原性は認められなかった。	
光毒性	モルモット	開放塗布、-	0.1% ^{*2}	光毒性は認められなかった。	
皮膚光感作性	モルモット	開放塗布、-	0.1% ^{*2}	皮膚光感作性は認められなかった。	

* 1 亜塩素酸ナトリウム非含有製剤

(千寿製薬社内資料)

* 2 亜塩素酸ナトリウム含有製剤

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：アイファガン点眼液0.1% 処方箋医薬品^{注)}

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

有効成分：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：製造後3年（使用期限内であっても、開栓後は速やかに使用すること。）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意の項（P. 33）を参照

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

5 mL×5、5 mL×10

7. 容器の材質

容器本体：ポリエチレン

ノズル：ポリエチレン

キャップ：ポリプロピレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：交感神経刺激薬、 β 受容体遮断薬、 $\alpha\beta$ 受容体遮断薬、 α_1 受容体遮断薬、副交感神経刺激薬、プロスタグランジン関連薬、炭酸脱水酵素阻害薬
 α_2 受容体選択性交感神経刺激薬として
なし

9. 国際誕生年月日

1996年9月6日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2012年1月18日

承認番号：22400AMX00040000

11. 薬価基準収載年月日

2012年4月17日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

8年（2012年1月18日～2020年1月17日）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販 売 名	HOT（13桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード （医薬品マスター）
アイファガン点眼液0.1%	1215007010101（5 mL×5） 1215007010102（5 mL×10）	1319761Q1023	622150001

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 新家 眞他：あたらしい眼科, **29**, 1303, 2012.
- 2) 新家 眞他：日本眼科学会雑誌, **116**, 955, 2012.
- 3) 新家 眞他：あたらしい眼科, **29**, 679, 2012.
- 4) 新家 眞他：日本眼科学会雑誌, **116**, 623, 2012.
- 5) Burke, J. et al.:Surv. Ophthalmol., **41** Suppl.1, S9, 1996.
- 6) Toris, C. B. et al.:Arch.Ophthalmol., **113**, 1514, 1995.
- 7) Angel, I. et al.:J.Pharmacol. Exp. Ther., **246**, 1098, 1988.

2. その他の参考文献

日本緑内障学会緑内障診療ガイドライン作成委員会. 緑内障診療ガイドライン 第3版：日本眼科学会雑誌, **116**, 3, 2012.

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ブリモニジン酒石酸塩点眼剤は、1996年9月にアラガン社がFDAより承認を取得して以来、欧米各国で承認されている。(2015年9月現在、米国をはじめ0.1%製剤は15カ国、0.15%製剤は52カ国、0.2%製剤は48カ国で承認)

米国及びEU主要5カ国における市販承認状況

国名	販売名・濃度	承認年月
米国	ALPHAGAN® 0.2%	1996年9月
	ALPHAGAN® P (0.15%)	2001年3月
	ALPHAGAN® P (0.1%)	2005年8月
ドイツ	ALPHAGAN® 0.2%	1998年1月
フランス	ALPHAGAN® 0.2%	1998年1月
イタリア	ALPHAGAN® 0.2%	1999年12月
イギリス	Alphagan® 0.2%	1997年3月
スペイン	ALPHAGAN® 0.2%	1998年3月

米国での適応症、用法・用量 [ALPHAGAN® P]

適応症

ALPHAGAN® P は α アドレナリン作動性受容体作動薬であり、開放隅角緑内障又は高眼圧症の患者における上昇した眼圧 (IOP) の低下のために使用する。

用法・用量

約8時間の間隔を開けて1日3回、1滴を患眼に点眼する。

本邦での効能・効果、用法・用量

効能・効果

次の疾患で、他の緑内障治療薬が効果不十分又は使用できない場合：緑内障、高眼圧症

効能・効果に関連する使用上の注意
プロスタグランジン関連薬や β 遮断薬等の他の緑内障治療で効果不十分又は副作用等で使用できない場合に本剤の使用を検討すること (【臨床成績】の項参照)。

用法・用量

通常、1回1滴、1日2回点眼する。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する海外情報

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下の通りであり、米FDA、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」
(1) 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
(2) 授乳婦 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験（ラット：経口投与）で乳汁中に移行することが報告されている。]

米FDA分類、オーストラリア分類を以下に示す。

	分類
FDA : Pregnancy Category	B [ALPHAGAN® P(0.1%, 0.15%) 2013年9月]
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B3 [ALPHAGAN® P(0.15%) 2013年4月]

参考：分類の概要

FDA : Pregnancy Category

B : Animal reproduction studies have failed to demonstrate a risk to the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women or Animal studies have shown an adverse effect, but adequate and well-controlled studies in pregnant women have failed to demonstrate a risk to the fetus in any trimester.

オーストラリアの分類：(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

B3 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

(2) 小児等への投与に関する海外情報

本邦における禁忌及び使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下の通りであり、米国の添付文書とは異なる。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児（「小児等への投与」の項参照）

【使用上の注意】「小児等への投与」

- (1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（国内における使用経験がない）。
- (2) 低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児には投与しないこと。[外国での市販後において、乳児に無呼吸、徐脈、昏睡、低血圧、低体温、筋緊張低下、嗜眠、蒼白、呼吸抑制及び傾眠があらわれたとの報告がある。]
- (3) 外国での臨床試験において、0.2%プリモニジン酒石酸塩点眼液を1日3回投与した場合2～7歳の幼児及び小児に高頻度(25～83%)で傾眠が認められている。

米国の添付文書を以下に示す。

出典	記載内容
米国添付文書 (2013年9月)	<p>Pediatric Use</p> <p>ALPHAGAN® P is contraindicated in children under the age of 2 years (see CONTRAINDICATIONS, 4.1).</p> <p>During postmarketing surveillance, apnea, bradycardia, coma, hypotension, hypothermia, hypotonia, lethargy, pallor, respiratory depression, and somnolence have been reported in infants receiving brimonidine. The safety and effectiveness of brimonidine tartrate have not been studied in children below the age of 2 years.</p> <p>In a well-controlled clinical study conducted in pediatric glaucoma patients (ages 2 to 7 years) the most commonly observed adverse reactions with brimonidine tartrate ophthalmic solution 0.2% dosed three times daily were somnolence (50-83% in patients ages 2 to 6 years) and decreased alertness. In pediatric patients 7 years of age (>20 kg), somnolence appears to occur less frequently (25%). Approximately 16% of patients on brimonidine tartrate ophthalmic solution discontinued from the study due to somnolence.</p> <p>4 CONTRAINDICATIONS</p> <p>4.1 Neonates and Infants (under the age of 2 years)</p> <p>ALPHAGAN® P is contraindicated in neonates and infants (under the age of 2 years).</p>

XIII. 備 考

その他の関連資料